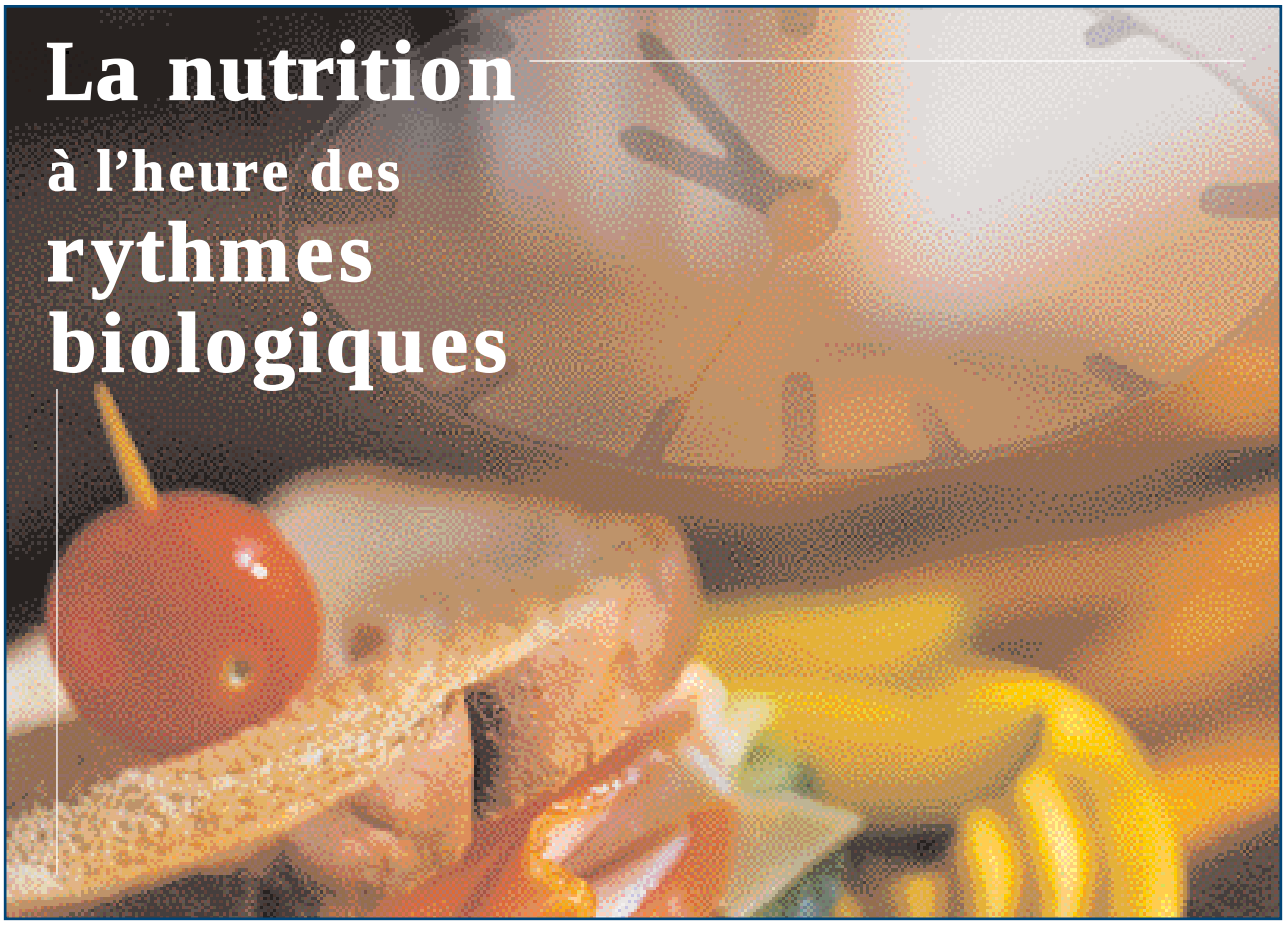
La nutrition à l'heure des rythmes biologiques



À l'image de notre environnement où rien n'est constant, nous ne fonctionnons pas de façon simple, linéaire, mais plutôt de façon rythmique. D'ailleurs, certaines perturbations de l'environnement modulent nos rythmes biologiques. Dans cet article, l'auteure explique comment le comportement alimentaire influence les rythmes biologiques.

Par Louise Thibault, Ph.D.

Le **Dre Thibault** est professeure agrégée de nutrition, Université McGill, et fait des travaux de recherche sur le comportement alimentaire, École de diététique et de nutrition humaine.

À l'image de notre environnement où rien n'est constant, nous ne fonctionnons pas de façon simple, linéaire, nous fonctionnons de façon rythmique. D'ailleurs, certaines perturbations de l'environnement modulent nos rythmes biologiques. L'alternance lumière-obscurité comme synchronisateur important du rythme veille-sommeil illustre bien cette réalité. La suite des saisons est un autre synchronisateur environnemental important des rythmes biologiques. Il s'agit cependant

d'agents d'entraînement dits « exogènes », car bien qu'ils puissent moduler les rythmes, ils ne les créent pas. On a en effet identifié récemment un gène *clock* dans le cerveau humain (on connaissait ce genre de gène chez l'animal), ce qui confirme définitivement l'origine endogène de nos rythmes biologiques.

L'étude des rythmes biologiques est une discipline scientifique née il y a environ 30 ans. Depuis, les rythmes de plusieurs variables biologiques humaines et animales, ainsi que ceux de nombreux comportements ont été définis. Parmi ces derniers, le comportement alimentaire a fait l'objet de nombreux travaux qui visaient à définir son

En bref :
La nutrition à l'heure des rythmes biologiques

Pourquoi les rythmes biologiques influencent-ils le choix des aliments?

Les variations rythmiques dans les préférences pour les nutriments répondent à des besoins physiologiques : les glucides permettent de répondre aux besoins énergétiques immédiats au début de la période de veille, tandis que la consommation de protéines et de lipides vers la fin de cette période est une ingestion anticipatoire dirigée vers la mise en réserve de nutriments en vue de leur utilisation durant la période de sommeil. En complémentarité avec nos besoins physiologiques, l'heure du jour a aussi un effet sur nos préférences sensorielles, notamment pour la texture des aliments.

Pourquoi les rythmes biologiques influencent-ils l'efficacité de certains médicaments?

Il est reconnu que la pharmacocinétique et l'effet thérapeutique de certains médicaments varient selon l'heure de leur administration. Les variations dans l'absorption, la distribution et l'excrétion de certains médicaments sont en grande partie responsables des variations de leur cinétique dans l'échelle des 24 heures. La plupart des médicaments sont excrétés soit sous forme active soit sous forme de métabolites par le rein. Ainsi, la filtration glomérulaire, plus élevée au début de la période de veille et plus faible au cours de la période de sommeil, peut modifier l'élimination des médicaments. L'excrétion des médicaments comporte aussi un processus de réabsorption rénale, lequel est influencé par les propriétés physicochimiques de la molécule et par le pH urinaire. L'urine, plus acide durant la nuit comparativement au jour, peut ainsi induire des variations dans la cinétique des médicaments. L'intérêt pratique de la connaissance de ces variations est qu'on peut augmenter l'efficacité de certains médicaments. Par exemple, administrer les médicaments aux heures où l'organisme est le plus sensible et diminuer les effets secondaires adverses en donnant de plus petites doses au bon moment.

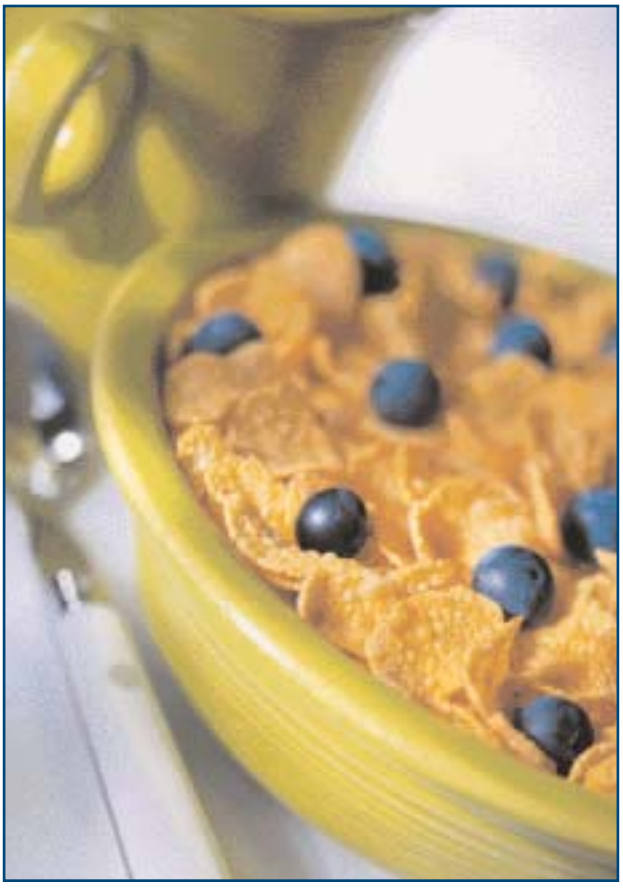
organisation rythmique.[1] Les conséquences des rythmes de consommation alimentaire sur la physiologie corporelle et l'effet de certains médicaments sont nombreuses.

La périodicité du comportement alimentaire

Nous ne mangeons pas de façon continue ni au hasard dans l'échelle des 24 heures. Notre comportement alimentaire varie de façon périodique ou rythmique, et nous mangeons et buvons selon des horaires structurés dans le temps.

- C'est pendant notre période de veille que nous ingérons des aliments et des boissons, tandis que pendant notre période de sommeil nous ne mangeons pas et ne buvons pas.
- Nous combinons aliments et boissons en repas de différentes grosseurs, et ces repas sont consommés à des intervalles différents. La séquence et la composition des repas varie de façon prévisible et périodique.

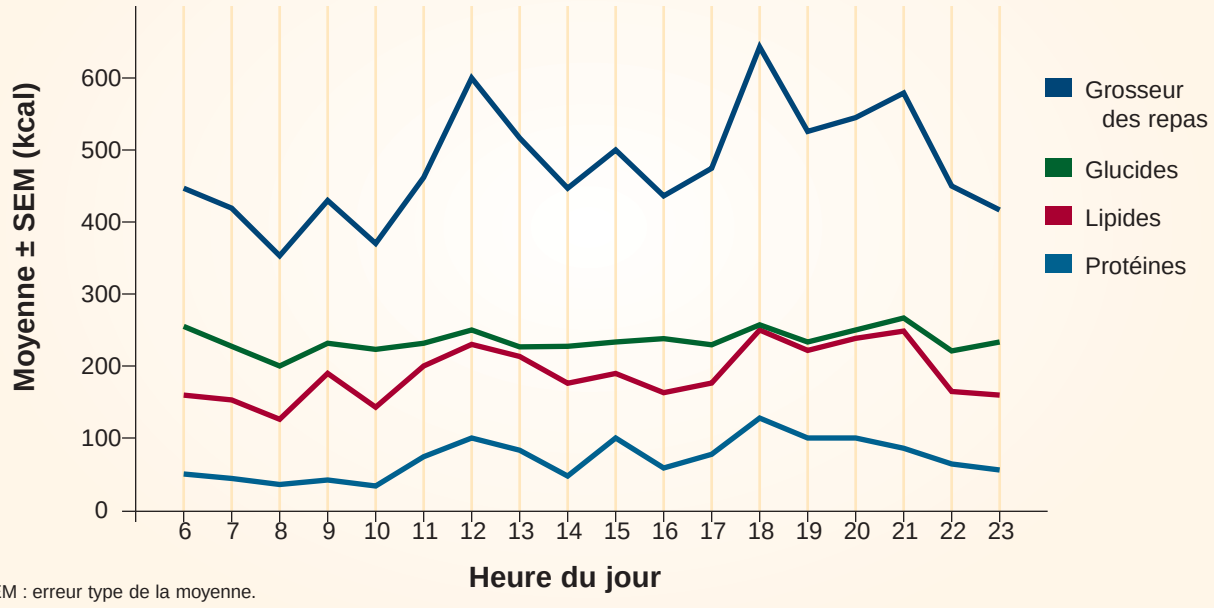
Bien que notre alimentation dépende de nombreux stimuli physiques, sociaux et culturels, il existe des rythmes temporels dans nos préférences nutritionnelles. Une étude américaine a rapporté une consommation spontanée de repas riches en glucides au début de la journée et de repas riches en protéines et en lipides à mesure que la journée avance (figure 1).[2] Nous avons fait les mêmes constatations à l'aide d'un questionnaire chrononutritionnel rempli par une centaine d'étudiants des universités Laval (Québec) et de Montréal inscrits à un cours de chronopharmacologie. La majorité des étudiants choisissaient de manger des aliments riches en glucides (confiture, miel, caramel, rôties, muffins, céréales, fruits, etc.) en début de journée, mais favorisaient plutôt les protéines et les graisses



Lors d'un questionnaire chrononutritionnel, la majorité des personnes à l'étude choisissaient de manger des aliments riches en glucides (confiture, miel, caramel, rôties, muffins, céréales, fruits, etc.) en début de journée, mais favorisaient plutôt les protéines et les graisses (saucisse, poisson, fromage, pizza, viandes diverses, sauces, pâtisseries et autres desserts riches en graisses) en fin de journée.

Figure 1

Variation des ingestions caloriques sous forme de repas et leur composition en nutriments au cours de la journée chez l'humain



SEM : erreur type de la moyenne.

Adaptée de la référence 4.

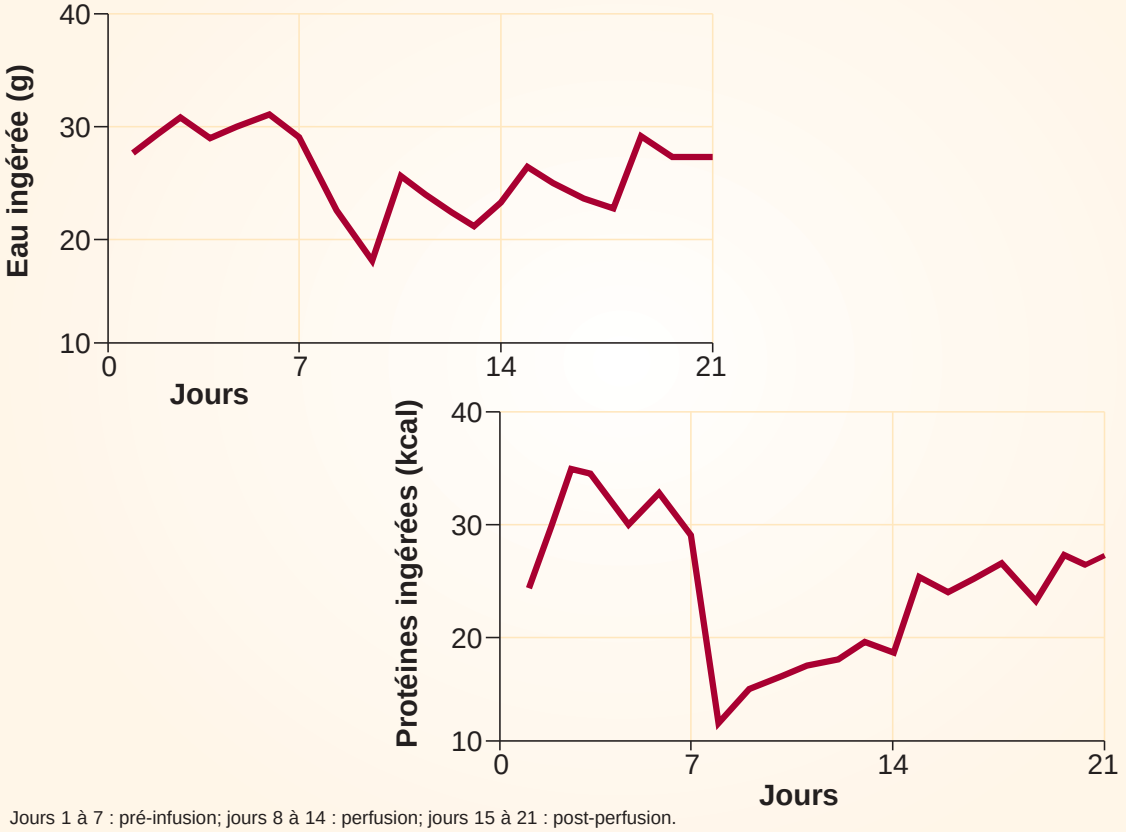
(saucisse, poisson, fromage, pizza, viandes diverses, sauces, pâtisseries et autres desserts riches en graisses) en fin de journée. Ces résultats illustrent bien l'existence de rythmes de préférences alimentaires chez ces étudiants québécois.

Les variations rythmiques dans les préférences pour les nutriments répondent à des besoins physiologiques : les glucides permettent de répondre aux besoins énergétiques immédiats au début de la période de veille, tandis que la consommation de protéines et de lipides vers la fin de cette période est une ingestion anticipatoire dirigée vers la mise en réserve de nutriments en vue de leur utilisation durant la période de sommeil. En complémentarité avec nos besoins physiologiques, l'heure du jour a aussi un effet sur nos préférences sensorielles, notamment pour la texture des aliments.[3] Par exemple :

- Comme premier repas de la journée, les gens préfèrent les aliments qui ont une texture familière, qui requièrent peu d'effort de mastication, qui lubrifient la bouche et qui peuvent être avalés et digérés facilement.
- À mesure que la journée avance, un plus grand éventail de textures est acceptable, y compris les aliments fermes, croustillants ou caoutchouteux qui requièrent plus d'efforts de mastication.

Figure 2

Ingestion moyenne d'eau et de protéines durant la période de veille chez les animaux de laboratoire perfusés avec de la sérotonine



Jours 1 à 7 : pré-infusion; jours 8 à 14 : perfusion; jours 15 à 21 : post-perfusion.

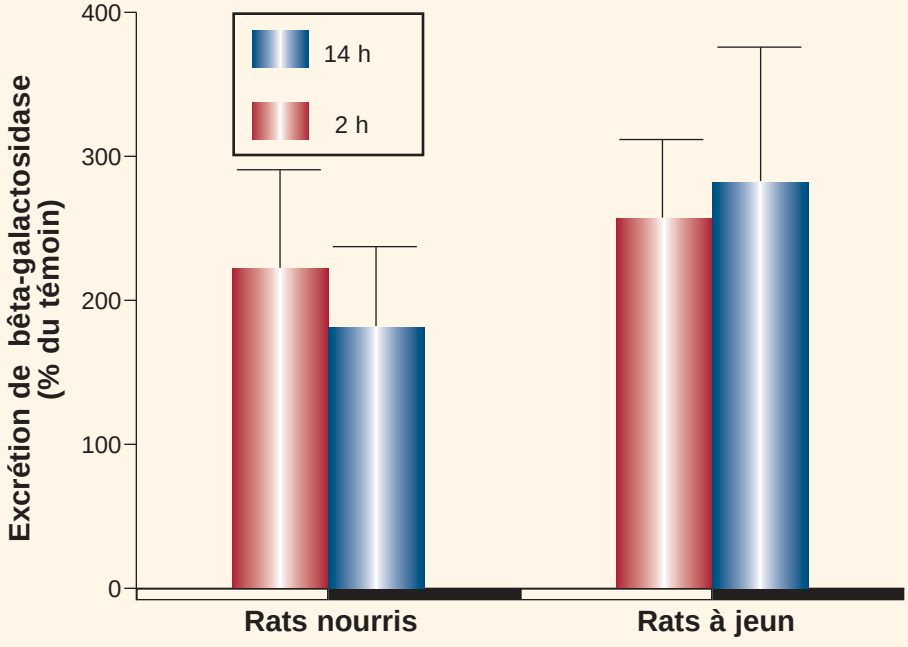
Adaptée de la référence 7.

Nous avons obtenu des résultats semblables avec les étudiants québécois qui ont rempli le questionnaire chrononutritionnel. Ils disaient préférer les aliments mous, crémeux, pâteux et juteux le matin et la nourriture semi-ferme, ferme, fibreuse, caoutchouteuse et croustillante le soir.

L'organisation temporelle du comportement alimentaire humain révèle aussi que notre consommation de nourriture devient de plus en plus grande à mesure que la journée avance (voir grosseur des repas, figure 1). L'ingestion de boissons alcoolisées suit un rythme semblable à celui de la consommation de nourriture. De plus, en fin de journée, la satiété est moindre, la faim, plus prononcée et l'état d'anxiété, accru.[2,4] Ces observations faites chez des Américains ont été comparées

Figure 3

Excrétion urinaire de bêta-galactosidase chez des animaux de laboratoire nourris ou à jeun dans les 24 heures suivant l'administration de tobramycine à 14 h ou à 2 h



Adaptée de la référence 11.

à des études européennes et on a noté certaines différences, notamment pour l'organisation des repas et la motivation à manger. Le manque de connaissances sur les modes de consommation des Québécois ne nous a pas permis d'établir des comparaisons.

L'horloge biologique du comportement alimentaire

Le terme « horloge biologique » est utilisé dans le jargon scientifique des rythmes biologiques, car il évoque la notion de temps et la conscience du temps lorsqu'on sait l'heure qu'il est. Notre horloge biologique nous permet donc de garder le temps et de nous situer par rapport à notre environnement. Parmi nos horloges biologiques (nous en aurions plus d'une!), nous possédons une horloge centrale située dans le cerveau : les noyaux suprachiasmatiques (NSC) localisés dans la partie antérieure de l'hypothalamus juste au-dessus du chiasma optique. Les NSC constitueraient l'horloge qui nous signale quand manger et boire au cours de la journée. Les NSC sont aussi une fenêtre sur le cerveau puisqu'ils reçoivent de l'information sur

Tableau 1

Variation temporelle de l'incidence de la toxicité rénale des aminosides chez des sujets humains

Temps d'administration	Pourcentage de patients présentant des symptômes de néphrotoxicité
Minuit à 7 h 30	34,6 %
8 h à 15 h 30	12,5 %
16 h à 23 h 30	9,3 %

Adapté de la référence 12.

l'alternance du jour et de la nuit par le biais de la rétine de l'œil. Chez l'animal de laboratoire, la destruction des NSC entraîne la disparition de plusieurs rythmes biologiques dont celui de la prise d'aliments et d'eau. De plus, certains animaux aveugles ne mangent plus de façon rythmique et sont en « libre-cours », c'est-à-dire qu'ils mangent pratiquement tout le temps. Chez l'humain aveugle, certains rythmes biologiques, dont le sommeil, sont également perturbés. Cependant, l'alternance d'autres facteurs sociaux peut resynchroniser certains rythmes. Lors d'expériences d'isolement où les sujets sont privés de tout repère temporel, par exemple, en vivant dans une grotte, les rythmes persistent, mais leur horaire dans le temps est déstructuré.[5]

Un autre point d'intérêt des NSC est qu'ils constituent le lieu de convergence des voies nerveuses impliquant des neuromédiateurs dont la sérotonine et le neuropeptide Y. Ces neuromédiateurs ont un intérêt clinique certain, compte tenu des propriétés anorexigènes de la sérotonine et orexigènes du neuropeptide Y. Ces propriétés en font des agents pharmacologiques susceptibles d'être utilisés comme coupe-faim ou à l'inverse, comme stimulants de l'appétit. Bien que de nombreux travaux aient porté sur l'effet de ces neuromédiateurs sur le comportement alimentaire[1], très peu d'études ont examiné leur influence sur les rythmes alimentaires, notamment par le biais des NSC. Nos travaux de recherche ont démontré que la perfusion de sérotonine pendant sept jours dans les NSC supprime les ingestions de protéines et d'eau et perturbe les variations temporelles (figure 2).[6] Nous avons aussi étudié les effets des nutriments sur la sélection à la suite de l'administration de neuropeptides Y dans les NSC à différentes heures à l'intérieur du nycthémère. Puis, nous avons observé une ingestion accrue de glucides et une hausse de l'énergie totale à la suite de l'injection au début de la période de repos.[7,8] Cependant, il reste beaucoup à apprendre sur les facteurs qui déterminent l'influence de l'horloge biologique sur la consommation alimentaire chez l'animal de laboratoire. Ces facteurs pourraient aussi influer sur le comportement alimentaire de l'humain.

Les applications thérapeutiques

Plusieurs variables hématologiques et endocrinologiques ne sont pas constantes, mais varient de façon prévisible dans l'échelle des 24 heures. Par exemple, la sécrétion de cortisol augmente à partir de 4 h pour atteindre un sommet vers 8 h, suivi de plusieurs sommets moindres que celui de 8 h toutes les 45 à 90 minutes, et elle diminue avant le début du sommeil.[10] Chez l'humain, l'importance des repas peut déplacer certains rythmes dont ceux de l'insuline plasmatique et du fer sérique lorsqu'on intervertit la grosseur du déjeuner et du souper.[10] Parmi les facteurs pouvant intervenir dans ce phénomène, il y a lieu de croire que la composition en nutriments du déjeuner et du souper, notamment leur contenu en glucides, puisse jouer un rôle important. Malheureusement, ces variables n'ont pas été répertoriées dans les travaux antérieurs. Un autre facteur d'importance considérable dans la compréhension du rôle de l'alimentation dans la modulation des rythmes biologiques est la vidange gastrique. Cette dernière a, en effet, une durée plus longue en fin de journée que le matin.

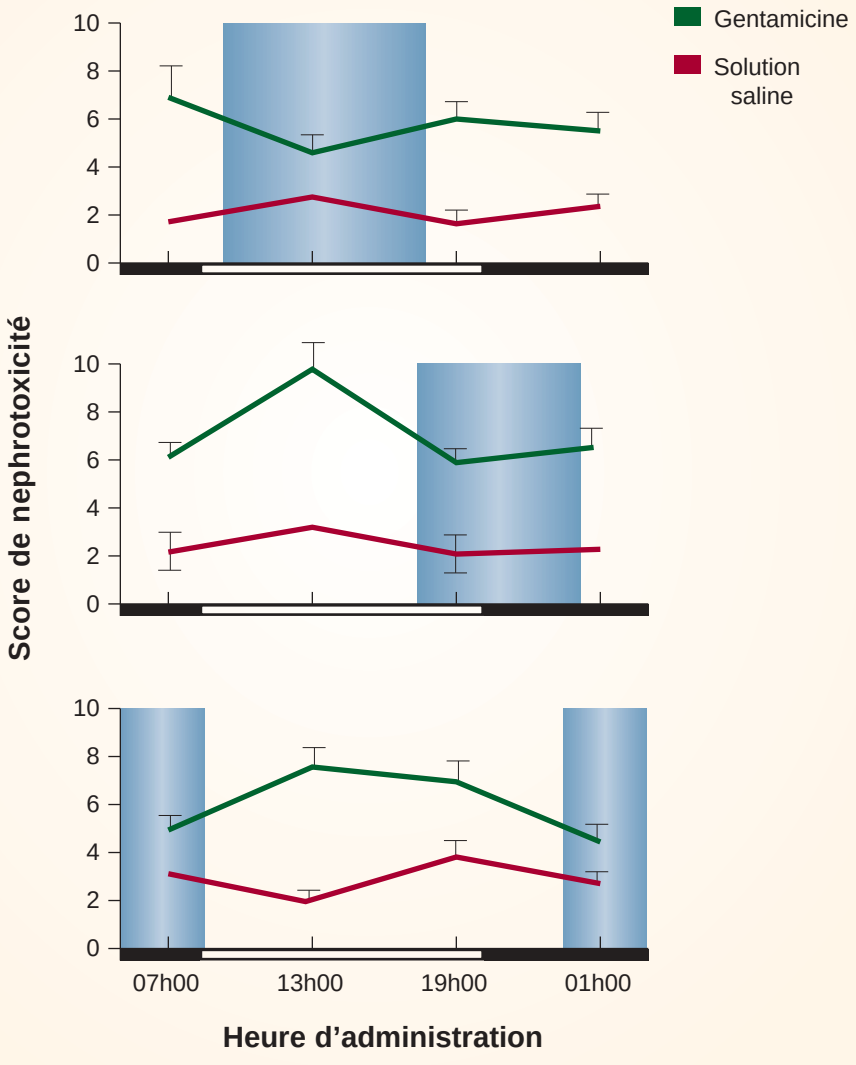
Il est reconnu que la pharmacocinétique et l'effet thérapeutique de certains médicaments varient selon l'heure de leur administration. Les variations dans l'absorption, la distribution et l'excrétion de certains médicaments sont en grande partie responsables des variations de leur cinétique dans l'échelle des 24 heures. La plupart des médicaments sont excrétés soit sous forme active soit sous forme de métabolites par le rein. Ainsi, la filtration glomérulaire, plus élevée au début de la période de veille et plus faible au cours de la période de sommeil, peut modifier l'élimination des médicaments. L'excrétion des médicaments comporte aussi un processus de réabsorption rénale, lequel est influencé par les propriétés physicochimiques de la molécule et par le pH urinaire. L'urine, plus acide durant la nuit, peut ainsi induire des variations dans la cinétique des médicaments. L'intérêt pratique de la connaissance de ces variations est qu'on peut augmenter l'efficacité de certains médicaments. Par exemple, administrer les médicaments aux heures où l'organisme est le plus sensible et diminuer les effets secondaires adverses en prescrivant de plus petites doses au bon moment. Or, comme nous l'avons vu précédemment, la prise spontanée d'aliments varie à l'intérieur du nycthémère et on peut se demander si cela constitue un facteur d'importance en pharmacologie.

La néphrotoxicité

Les lésions rénales induites par les aminosides sont fréquentes puisque le rein constitue la voie principale d'élimination. Tant chez l'animal de laboratoire que chez le patient infecté, plusieurs études ont démontré de façon très claire que la néphrotoxicité des aminosides varie en fonction de l'heure d'administration.[11] Elle est maximale lorsque l'antibiotique est administré au milieu de la période de sommeil et minimale lorsqu'il est administré au milieu de la période de veille. Or, les travaux antérieurs des Drs Beauchamp et Labrecque révélaient que ni les variations temporelles de la pharmacocinétique des aminosides, ni celles de la sécrétion de corticostéroïdes endogènes ne

Figure 4

L'effet d'un horaire d'alimentation sur des lésions histopathologiques induites par la gentamicine administrée à 7 h, 13 h, 19 h et 1 h



Adaptée de la référence 13.

pouvaient expliquer les variations de la néphrotoxicité des aminosides.[11,13] Il fallait donc trouver un autre type de mécanisme, d'où l'entrée en jeu de la nutrition. En effet, la toxicité élevée et réduite des aminosides était observée durant les périodes où la prise de nourriture était respectivement minimale (repos) et maximale (activité). Nous avons donc testé la variation dans l'échelle des 24 heures de la toxicité rénale de la tobramycine chez des animaux privés de nourriture depuis 12 heures ou nourris à volonté, en utilisant l'enzymurie comme indice de néphrotoxicité. Nos résultats ont démontré que l'excrétion urinaire de bêta-galactosidase chez des animaux à jeun recevant de la tobramycine au milieu de la période de sommeil (14 h, toxicité élevée) ou de veille (2 h, toxicité faible) était semblable à celle observée au moment de la toxicité maximale (14 h) chez les animaux nourris (figure 3).[11] D'autres variables telles que la créatinine sérique, le taux de tobramycine dans le cortex rénal et le sérum appuient aussi l'importance de la prise d'aliments pour prévenir une forte néphrotoxicité de la tobramycine.[11]

Les données obtenues chez l'animal de laboratoire et celles obtenues chez l'humain sont les mêmes. Ainsi, une étude menée auprès de 221 patients souffrant d'infections graves a révélé que l'incidence de la néphrotoxicité était significativement plus élevée lorsque la gentamicine et la tobramycine étaient administrées durant la période de repos (soit entre minuit et 7 h 30 du matin) plutôt qu'à tout autre moment du nycthémère (tableau 1).[12] Cette étude démontre bien que chez l'humain la toxicité des aminosides est significativement plus faible en présence de nourriture.

La littérature scientifique et le modèle biologique

Allez voir à la page 119

Une autre question importante concernant l'effet protecteur de l'alimentation contre la toxicité rénale des aminosides était de déterminer le moment propice pour manger dans l'échelles des 24 heures. Autrement dit, était-il impératif que la prise d'aliments se fasse durant la période d'activité pour minimiser la toxicité de ces antibiotiques? La réponse est non. Nous avons, en effet, démontré que le rythme de néphrotoxicité des aminosides varie en parallèle avec l'horaire d'accès à la nourriture. Les horaires d'accès suivants à la nourriture ont été évalués : de 8 h à 16 h, de 16 h à 00 h, et de 00 h à 8 h. La toxicité rénale de la gentamicine était faible durant la période d'accès à la nourriture et élevée lorsque les animaux étaient privés de nourriture (figure 4).[13] D'autres données recueillies dans nos laboratoires indiquent que les animaux traités avec des doses thérapeutiques de gentamicine (c'est-à-dire similaires à celles administrées chez le patient) réduisent spontanément leur consommation de nourriture.[14] Cette constatation est en accord avec l'expérimentation humaine qui montre que les patients recevant ces antibiotiques réduisent leur consommation d'aliments. Comme la toxicité des aminosides est plus faible en présence de nourriture, il serait important de maintenir l'alimentation chez le patient traité avec ces antibiotiques.

Dans les travaux de recherche décrits ci-dessus, nous avions utilisé une diète standard, c'est-à-dire un mélange de glucides, de protéines, de gras, de vitamines et de minéraux. Pour envisager une extrapolation de nos résultats chez l'humain, il devenait nécessaire d'évaluer l'effet protecteur de la nourriture avec un régime alimentaire qui se rapproche plus de celui de l'humain. Celui-ci se retrouve dans une situation où ses choix alimentaires déterminent différents types de régimes dont la teneur en glucides, en protéines et en lipides est variable. Nous avons donc préparé des régimes riches en glucides, en protéines ou en lipides pour nourrir des animaux de laboratoire

traités avec de la gentamicine à différentes heures du nycthémère. La toxicité rénale de la gentamicine était réduite avec la diète riche en protéines tandis que la diète richeen lipides exacerbait les effets néphrotoxiques.[15] Nous tentons donc de poursuivre ces activités de recherche chez l'humain pour comprendre les mécanismes de la modulation nutritionnelle de la néphrotoxicité des aminosides dont les applications pratiques sont très prometteuses.

Conclusion

Les études démontrent clairement l'organisation rythmique du comportement alimentaire. L'horloge biologique est localisée dans le cerveau et constitue le lieu de convergence de diverses voies nerveuses. Malgré la complexité du comportement alimentaire, l'avancement des connaissances actuelles permet de saisir certains des facteurs impliqués dans la commande des rythmes biologiques. Le clinicien peut donc envisager l'utilisation des notions exposées dans le présent article pour mettre au point une thérapie médicamenteuse. Ainsi, l'administration d'aminosides au moment où ces antibiotiques sont les moins toxiques pour le rein accompagnée d'un régime alimentaire approprié constitue une approche nouvelle et avant-gardiste. *Clin*

Références

1. Thibault, L, Booth DA : Macronutrient-specific dietary selection in rodents and its neural bases. Neurosci Biobehav Rev 23:457, 1999.
2. De Castro, JM : Circadian rhythms of the spontaneous meal pattern, macronutrient intake, and mood of humans. Physiol Behav 40(4):437, 1987.
3. Szczesniak, AS, Kahn, EL : Consumer awareness of and attitudes to food texture in adults. J Text Studies. 2:280, 1971.
4. De Castro, JM : Social, circadian, nutritional, and subjective correlates of the spontaneous pattern of moderate alcohol intake of normal humans. Pharmacol Biochem Behav 35(4):923, 1990.
5. Reinberg, A : *Le temps humain et les rythmes biologiques.* Éditions du Rocher, France, 1998, 250 pp.
6. Thibault, L : *Influence of dietary selection design and role of the suprachiasmatic nucleus in macronutrient intake*. Dans : Nakagawa, H, Oomura, Y, Nagai, K:*New functional aspects of the suprachiasmatic nucleus of the hypothalamus*. John Libbey & Company Ltd, England,1993, p.169.
7. Thibault, L, Mok, E, Wong, CY, et coll. : Serotonin infusion in the SCN reduces case in ingestion in rats. Physiol Behav 68:37, 1999.
8. Komenami, N, Nagai, K, Thibault, L : Effect of neuropeptide Y injected into the hypothalamic suprachiasmatic nucleus or the lateral cerebral ventricle on food intake. Nutr Neurosc 1:353, 1998.
9. Thibault, L, Komenami, N : Opposite effects on feeding of suprachiasmatic nucleus neuropeptide Y administration in rats. Peptides 20(5):601, 1999.
10. Labrecque, G, Reinberg, AE, Smolensky, MH : *Chronobiologie et chronothérapeutique*. Médecine-Sciences. Flammarion, Paris, 1991, 201 pp.
11. Lin, L, Grenier, L, LeBrun, M, et coll. : Day-night treatment difference of tobramycin serum and intrarenal distribution and nephrotoxicity in rats: Effects of fasting. Chronobiol Int 13(2):113, 1996.
12. Prins, JM, Weverling, GJ, Van Ketel, RJ, et coll. : Circadian variations in serum levels and the renal toxicity of aminoglycosides in patients. Clin Pharmacol Ther 62:10, 1997.
13. Beauchamp, D, Guimont, C, Grenier, L, et coll. : Time-restricted feeding schedules modify temporal variation of gentamicin experimental toxicity. Antimicrob Agents Chemother 41:1468, 1997.
14. Julien, N, Karzazi, M, Labrecque, G, et coll. : Temporal modulation of nephrotoxicity, feeding and drinking in gentamicin treated rat. Physiol Behav 68:533, 2000.
15. Karzazi, ML, Grenier, P, Gourde, MG, et coll. : Effect of diet on temporal variation in gentamicin-induced nephrotoxicity in rats. Chronobiol Int 13(1):59, 1996.0,